

Chemie en de kennis van ziekten

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C. (1977). Chemie en de kennis van ziekten. *Chemisch Weekblad Magazine*, 1977(November), 593-594.

Document status and date:

Published: 01/11/1977

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chemie en de kennis van ziekten

Zoals de stoommachine minstens evenveel heeft bijgedragen tot de thermodynamika als de thermodynamika aan de stoommachine, net zo draagt de geneeskunde minstens zoveel bij tot de chemie als de chemie tot de geneeskunde

Kennis van ziekte is dat wat men van een ziekte moet weten om hem zo goed mogelijk te kunnen genezen. Dat is een praktische definitie en geen wetenschappelijke. Geneeskunde is dan ook een praktisch vak. De leek weet van een ontstoken vinger genoeg als hij weet dat die meestal geneest wanneer hij hem met warm sodawater behandelt en dat hij, als dat niet helpt, naar de dokter moet. De huisarts en de chirurg weten daar meer van, of zelfs veel meer. Maar als die ontstoken vinger een gevolg is van suikerziekte of leukemie, wat heel zeldzaam is, maar wel voorkomt, dan weten we nog niet genoeg, ook op chemisch gebied niet, om die ziekte blijvend te genezen.

Net zoals de zeevaartkunde bijvoorbeeld is de geneeskunde een toegepast vak dat aanleiding is om hulpwetenschappen te creëren — zoals astronomie of chemie — dat problemen aandraagt en dat in de praktische resultaten geïnteresseerd is.

Verhouding van chemie en geneeskunde

De chemie is duidelijk begonnen als hulpmiddel voor de kennis van ziekten. Langzamerhand heeft de chemie zich echter van de geneeskunde losgemaakt. Voor sommige delen van de chemie is de verhouding tot de geneeskunde nog steeds een heet hangijzer. Dat geldt met name voor de biochemie, en wel op allerlei niveaus. Het Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen heeft b.v. wel eens een aanvraag voor een leerstoel biochemie aan een medische fakulteit geweigerd omdat de biochemie in die fakulteit niet zou thuishoren. Heel wat biochemici trekken hun neus op voor biochemie met een medisch luchtje. Zij zien medische biochemie als een vorm van toegepaste biochemie, waarvoor geen nadere specialisatie nodig is dan de bewustzijnsvernauwing die over het algemeen met toegepast werk samengaat. Al met al is er reden genoeg om onder het motto 'chemie en de kennis van ziekten' eens nader te onderzoeken wat de verhouding van de chemie en de geneeskunde is.

In de eerste plaats is daar dan de klinische chemie. In essentie is dat analytische chemie toegepast op lichaamsvloeistoffen. Helaas is het in de praktijk van vele ziekenhuizen zo dat het contact tussen de kliniek en het laboratorium zich beperkt tot twee luikjes: één waardoor monsters worden afgegeven en één waardoor resultaten worden uitgegeven. Er is geen twijfel aan dat alle chemische vindingen die een vlotte automatische routineanalyse van medische monsters mogelijk maken een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan de praktijk van de gezondheidszorg. De arts wordt nooit meer geremd door een gebrek aan chemische gegevens, eerder door een teveel. De resterende problemen zijn in ieder geval nauwelijks van puur chemische aard. Zij zijn medisch: hoe vindt de arts zijn weg in een baaierd van getallen? of economisch: wat kost dat? of organisatorisch. Gelukkig voor de klinisch chemikus zit er altijd nog het ontwerpen en voor de praktijk geschikt maken van nieuwe bepalingen bij, maar toch zijn de problemen in deze sektor meer problemen van praktijkvoering dan van chemie.

Diskussie tussen arts en chemikus

Dat ligt heel anders als de chemikus de dialoog met de medikus aangaat en zich op pathogenetisch terrein begeeft. Dat wil zeggen als hij er zich samen met de arts in verdiept hoe de chemische mechanismen zijn die een ziekte veroorzaken of begeleiden en wat de chemische effecten zijn van de therapie. Dan ontstaat er een situatie die voor arts en biochemikus beiden even interessant en even moeilijk is. Dan zijn het niet meer de klinische chemie en de analytische chemie die de boventoon voeren maar de pathologische chemie en de biochemie. Het moeilijke van de situatie ligt hier maar ten dele in de moeilijkheden die dit onderwerp met zich meebrengt, maar vooral in het op gang brengen van het gesprek tussen arts en chemikus. Een arts kan meer vragen dan tien chemici kunnen beantwoorden. Bovendien vraagt hij het in een taal die de chemici meestal niet begrijpen en soms op een manier die voortkomt uit de klinische situatie waar een (relatief) snelle oplossing de patiënt meestal meer te stade komt dan een wetenschappelijk optimale.

En toch, als deze discussie op gang komt kan hij zowel voor de geneeskunde als de chemie verrassende resultaten opleveren. Wist u dat de eerste hoofdwet van de thermodynamika door Robert Mayer is geformuleerd aan de hand van problemen die hij als scheepsarts in de tropen bij het aderen ontmoette? Wist u dat DNA werd ontdekt in een chirurgische kliniek? De studies van het hemoglobine en de immuunglobulinen, nu erkende biochemische topics, zijn in de medische wetenschap begonnen en met het vorderen van de resultaten meer en meer chemisch en fysisch geworden. Toch berusten ook de meest geavanceerde studies vaak op pathologisch materiaal. Röntgendiffractiestudie van gammaglobulinen zou onmogelijk zijn als het multipel myeloom de chemikus niet van monoclonale gammaglobulinen voorzien had.

Als illustratie van een gebied dat nog maar net uit de klinische sfeer komt volgt hierbij het verhaal van de ontdekking van het gammacarboxyglutaminezuur. Als we dit verhaal globaal bekijken heeft de geneeskunde dan van de scheikunde geprofiteerd, of omgekeerd? Ik geloof dat dat moeilijk te zeggen is. Met name wil ik er op wijzen dat hier, maar ook op vele andere gebieden, biochemische problemen niet alleen aangemeld zijn vanuit de geneeskunde, maar ook nooit hadden kunnen worden opgelost zonder de klinische situatie erbij te betrekken. De kliniek is een van de machtigste hulpmiddelen van de biochemikus, zoals de chemie een machtig hulpmiddel is van de kliniek.

Efficiëntie van het onderzoek

De biochemie aan de medische fakulteiten is, als hij maar op pathologische problemen gericht is, niet te dupliceren in andere fakulteiten en kan onvervangbare bijdragen leveren aan de totale biochemie. De dreigende schaarste aan middelen dwingt ons er toe prioriteiten te leggen en de efficiëntie van het onderzoek te bevorderen. Die efficiëntie moet en kan beslist bevorderd worden, maar alleen door de moeilijke en pijnlijke procedure van het afsnijden van slecht onderzoek. Het lijkt veel gemakkelijker om de efficiëntie te bevorderen door zichzelf duidelijke nuttige, relatief dichtbij gelegen doelen te stellen. Zoiets als een man op de maan zetten. Dat is de kortzichtigheid ten top gedreven, al spreekt het (daarom?) politici wel aan. Als ze dat anno 1950 gedaan hadden voor de polio, dan hadden we nu de prachtigste ijzere longen, maar geen poliovaccin, want het poliovaccin kon alleen maar gemaakt worden op basis van een aantal totaal 'irrelevante' celbiologische onderzoeken. Het is duidelijk aangetoond dat zelfs de meest nuttige uitvindingen voor de volksgezondheid voor de helft op doelgerichte en voor de andere helft op vrije research gebaseerd zijn. Bovendien is vrije research, waarvan de hele

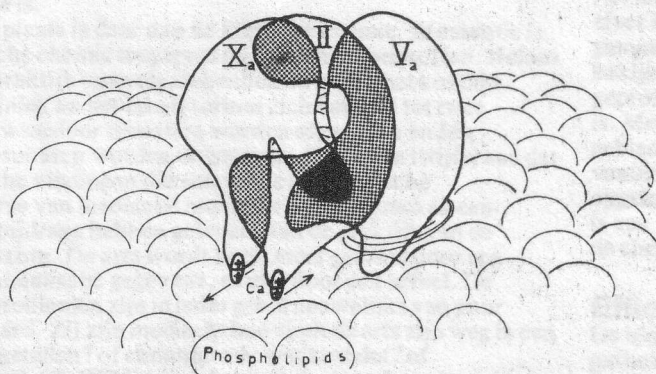


H. C. Hemker (43) legde het artsexamen af in 1959 aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde in 1962 bij prof. dr. E. C. Slater. Daarna werkte hij aan het Lab. voor bloedstollingschemie, RU Leiden. In 1969 werd hij daar lector biochemie van hart- en vaatziekten en in 1971 tevens hoogleraar pathologische scheikunde aan de Vrije Universiteit Brussel. Sinds 1974 is hij hoogleraar biochemie aan de RU Limburg in Maastricht.

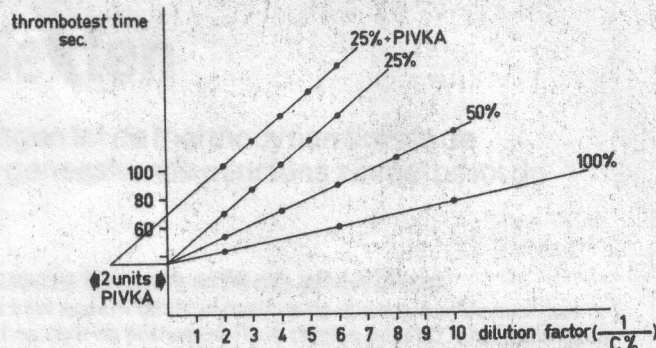
De rol van gammacarboxyglutaminezuur bij de bloedstolling

In 1962 werd mij de vraag gesteld waarom de bepaling van het niveau van de bloedstollingsfactoren bij orale antistollingsbehandeling met de ene methode anders uitkwam dan met de andere. Orale antistolling is de behandeling met antivitaminen K middelen die veelvuldig wordt toegepast om thrombose te voorkomen. 1 à 2% van de oudere bevolking gebruikt dit middel. De dosering wisselt van dag tot dag en wordt bepaald aan de hand van bepaling van de stollingstijd van het bloed in een of andere geschikte modifikatie. Het probleem was nu dat de ene modifikatie andere resultaten gaf dan de andere. Dat maakte het vergelijken van gegevens moeilijk en daardoor was het ook moeilijk om de juiste dosering van deze therapie in de praktijk vast te stellen. Als men een stollingstijd bepaalt met verdund bloed is hij langer dan met onverdund bloed. Het prothrombinegehalte van het bloed van een patiënt bepaalt men door de stollingstijd te bepalen en dan te kijken welke verdunning van normaal bloed dezelfde stollingstijd geeft. Als dat de 1 op 4 verdunning is zegt men dat de patiënt 25% prothrombine heeft.

Als leerling van Slater probeerde ik of het niet mogelijk was enzymkinetika te bedrijven op dit systeem. Het bleek dat een grafiek van stollingstijd tegen het omgekeerde van de plasmakonsentratie een rechte is. Als men de stollingstijd interpreteert als het omgekeerde van de stollingssnelheid heeft men hier dus een soort Lineweaver-Burk plot. Zo'n rechte verkreeg men met normaalplasma, maar ook met het plasma van een geantistolde patiënt. Zoals men kon verwachten liep de lijn van het patiëntenplasma stijler, immers onverdund plasma bevat minder prothrombine in dat geval dus minder substraat. Geheel tegen de verwachtingen in sneed deze lijn de lijn van het normale plasma niet op de y-as, ofschoon toch op die plaats voor beide plasma's naar een oneindige konsentratie substraat geëxtrapoleerd wordt. Dit vormde de eenvoudige verklaring van onze uitgangsvraag. De verschillende modifikaties van de stollingstijd werden namelijk niet allemaal bij dezelfde verdunning uitgevoerd, en daardoor ontstonden systematische verschillen. Het was tevens het begin van een interessante biochemische vraagstelling, immers wat veroorzaakte dit verschijnsel? Nader onderzoek bracht aan het licht dat in het plasma van geantistolde patiënten niet alleen het prothrombinegehalte gedaald was, maar ook dat er een kompetitief remmend eiwit bij gekomen was dat veel op prothrombine leek. Wij knoopten daar de vooronderstelling aan vast dat prothrombine in twee stappen gesynthetiseerd zou worden. Eerst de normale eiwitsynthese en dan



DE OMZETTING VAN PROTHROMBINE (factor II) in thrombine gebeurt door twee andere stollingsfactoren X_a en V. De drie factoren moeten naast elkaar geadsorbeerd zijn aan een fosfolipide oppervlak voor een goed verloop van de reactie.



BLOEDSTOLLINGSTEST. De stollingstijd blijkt omgekeerd evenredig met de plasmaconcentratie te zijn. Bij toenemende verdunning (afnemend prothrombinegehalte) wordt de stollingslijn steiler. Het blijkt nu dat de stollingslijn van een met antistollingsmiddelen behandelde patiënt de overeenkomstige lijn van normaal plasma niet op de y-as snijdt.

een vitamine K gevoelige stap die een zekere modifikatie in het oorspronkelijke molecuul teweeg zou brengen. Bij vitamine K gebrek of antistollingsbehandeling wordt de tweede stap geblokkeerd en verschijnt het tussenprodukt in de cirkulatie. Josso in Parijs toonde in 1967 aan dat er in het bloed van geantistolde patiënten twee populaties prothrombinemolekulen bestonden die zich onderscheidden in hun elektroforetische loopssnelheid in de aanwezigheid van Ca^{++} . Reekers toonde aan in ons lab dat hetzelfde het geval is voor de andere vitamine K gevoelige stollingsfactoren VII, IX, en X (prothrombine in factor II). Wij hadden deze eiwitten inmiddels PIVKA's genoemd, een afkorting van Proteins Induced by Vitamin K Absence. Reekers zuiverde het PIVKA. Anderen deden dat ook en men ging naarstig op zoek naar het chemische verschil tussen PIVKA en normaal prothrombine. Het was Stenflo die dit in 1974 vond. Het blijkt dat prothrombine een eiwit is dat aan zijn N-terminale einde op tien plaatsen een γ -carboxyglutaminezuur bevat. Op deze plaatsen zit normaal glutaminezuur in het PIVKA. Het lijkt er dus op dat er een vitamine K gevoelig carboxylase is dat PIVKA omzet in prothrombine. De rol van dit γ -COOH glutamine zuur, of gla residu, is heel interessant. In 1967 hadden wij kunnen aantonen dat prothrombine wordt omgezet in thrombine (factor II) door twee andere stollingsfactoren, factor X_a (geactiveerd) en factor V. Dit werkt alleen goed als de drie factoren (X_a , II, en V) naast elkaar geadsorbeerd zijn aan een fosfolipide oppervlak. Factor X_a en factor II binden nu via Ca^{++} en de gla resten. Als de gla resten er niet zijn binden zij niet en werd er bijna geen thrombine gevormd.

Lindhout kon onlangs in ons laboratorium aantonen dat de Ca^{++} binding aan factor X_a cooperatief is, en dat zij geen directe invloed heeft op het actieve centrum, maar wel op de binding van grote natuurlijke substraten zoals het prothrombine.

Vermeer, ook uit ons lab, isoleerde het enzymesysteem uit de lever dat PIVKA omzet in prothrombine. Het is een heel merkwaardig carboxylase, dat O_2 , vitamine K en CO_2 nodig heeft en niet afhankelijk is van biotine. Hiermee is de geschiedenis dan wel rond, want met dit systeem in handen is het mogelijk antistollingsmiddelen in vitro te testen, interacties tussen geneesmiddelen op dit systeem te vinden, en nieuwe manieren van antistolling te vinden.

En passant heeft het onderzoek nog nut opgeleverd door de diagnostiek van leverziekten, voor het bestrijden van bloedingen bij pasgeborenen en voor de substitutietherapie bij factor IX gebrek.

mensheid profiteert, eigenlijk alleen maar in een handjevol landen mogelijk. Die landen hebben daardoor niet alleen de mogelijkheid maar zelfs de plicht om de vrije research te ontwikkelen. Als men deze overwegingen betreft op chemie en de kennis van ziekten dan zal het duidelijk zijn dat in de toekomst het onderzoek op het grensgebied van chemie en geneeskunde zorgvuldig

gepland en efficiënt uitgevoerd moet worden maar dat direkte aan de leek aantoonbare relevantie voor de gezondheid geen criterium mag zijn, omdat het tot een verbruik van de broodnodige stille wetenschappelijke reserves zou leiden; omdat men dan alleen oog zou hebben voor de chemische bijdrage tot de gezondheidszorg en niet voor de medische bijdrage tot de chemie.